FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE CAEN

ANNÉE 1969 N° 3

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

M. Jean-Pierre, Henri, Robert FEUTRY

né le 23 Juin 1941, à Caen (Calvados)

Externe des Hôpitaux de Caen

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 4 JUIN 1969

TITRE DE LA THÈSE :

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU SYNDROME DE MARFAN

(à propos de cinq observations personnelles)

Président : *M. Jean OLIVIER, professeur*

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE CAEN

ANNÉE 1969 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

M. Jean-Pierre, Henri, Robert FEUTRY

né le 23 Juin 1941, à Caen (Calvados)

Externe des Hôpitaux de Caen

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

TITRE DE LA THÈSE :

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU SYNDROME DE MARFAN

(à propos de cinq observations personnelles)

Président : *M. Jean OLIVIER, professeur*

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON PERE, Rolland FEUTRY,
Pharmacien-Chef de l'Hôpital

qui a toujours su me conseiller et être pour moi autant un ami qu'un père.

Qu'il trouve ici le témoignage de toute mon admiration et de ma sincère affection.

A MA MERE,
le Docteur Virginia FEUTRY,

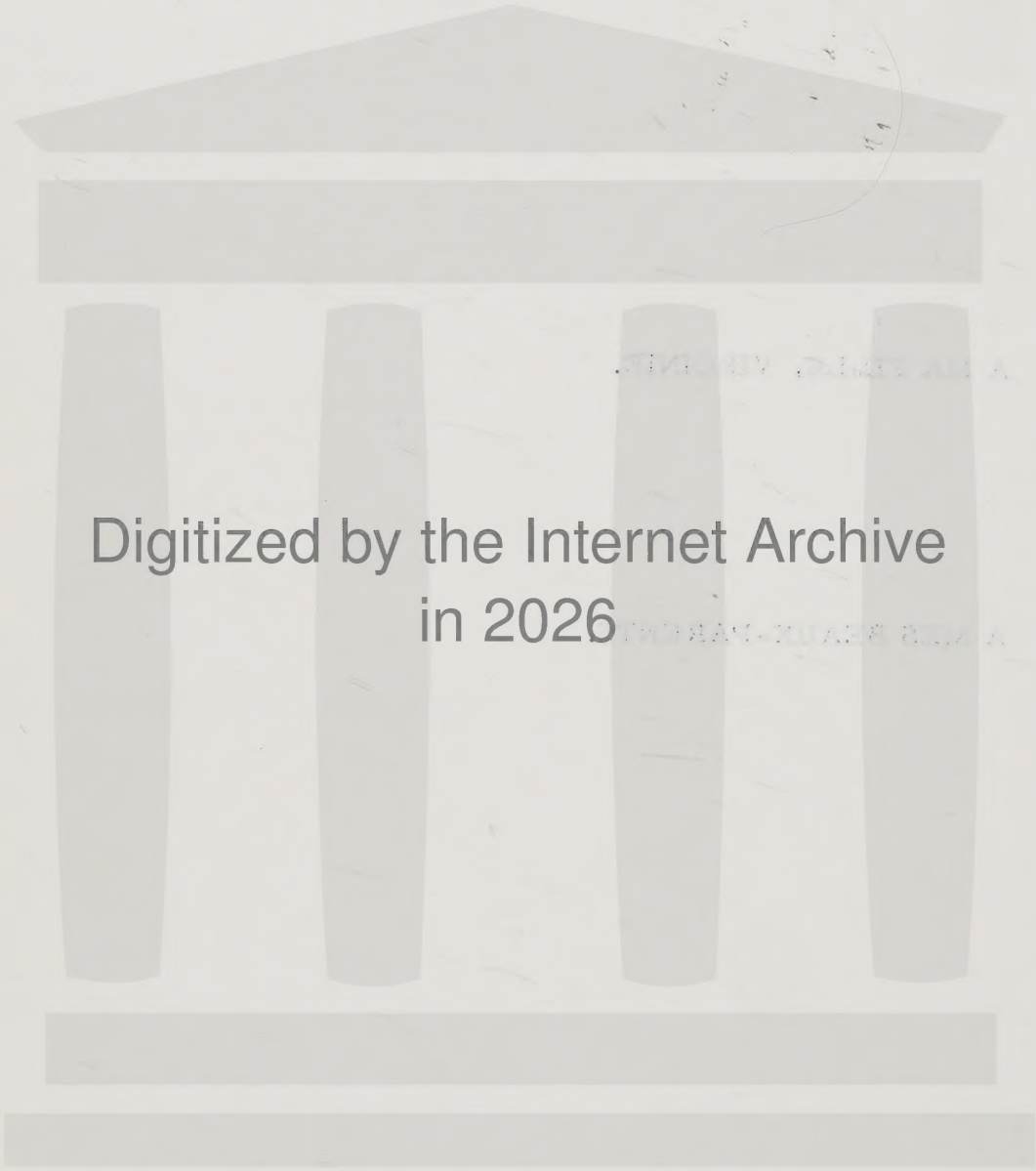
en témoignage de toute ma tendresse.

A MA FEMME

en remerciement de son aide et en témoignage de mon amour.

A MA FILLE, VIRGINIE.

A MES BEAUX-PARENTS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542712_0018

A Monsieur le PROFESSEUR JEAN OLIVIER

Professeur de Clinique Médicale,

Médecin du C. H. U. de Caen,

qui nous a fait le grand honneur de bien vouloir accepter la présidence de notre thèse, après nous avoir fait confiance dans son service pendant plus d'une année;

Qu'il trouve ici l'expression de toute ma reconnaissance et de notre admiration.

A NOS MAITRES QUI ONT BIEN VOULU FAIRE PARTIE DE NOTRE JURY :

Monsieur le Professeur Raymond VILLEY

Professeur de Clinique Médicale au C. H. U. de Caen,

Médecin-Chef du service des Maladies Contagieuses,

qui a guidé nos premiers pas dans cette profession, et a su nous faire aimer autant la Médecine que le Malade;

en témoignage de toute ma respectueuse admiration.

Monsieur le Professeur Jean-Paul FOUCAULT

Professeur Agrégé,

Médecin-Assistant du C. H. U. de Caen,

qui a bien voulu nous aider à réaliser ce modeste travail, avec toute la générosité et avec tout le dynamisme dont il fait toujours preuve,

en témoignage de toute ma gratitude.

Monsieur le Professeur André VALLA,

Professeur Agrégé

Médecin-Assistant au C. H. U. de Caen,

dont la gentillesse et le dévouement resteront toujours dans notre mémoire;

Qu'il trouve ici l'expression de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jean PIEPLU,

qui a toujours bien voulu nous aider de ses conseils et de son savoir et qui restera pour nous un exemple de dévouement;

qu'il sache que je serai toujours son débiteur et son ami fidèle.

A TOUS MES AMIS.

A Monsieur le Professeur Jean PORIN,

Doyen de la faculté de Médecine et de Pharmacie,

Médecin-Chef au C. H. U. de Caen,

avec tout notre respect.

A TOUS NOS MAITRES DE L'HOPITAL, QUI ONT BIEN VOULU NOUS CONFIER QUELQUES RESPONSABILITES AU SEIN DE LEUR SERVICE :

- Monsieur le Docteur Pierre PRUDHOMMEAUX,
- Messieurs les Professeurs Etienne POILPRE et Pierre MORIN,
- Monsieur le Docteur Jean AUBRION,
- Monsieur le Docteur Jacques L'HIRONDEL,

en les remerciant de l'enseignement qu'ils ont bien voulu nous donner.

P L A N

		Page
I	- Introduction et rappel historique	2
II	- Etude clinique du syndrôme	3
	1) Signes musculo-squelettiques	3
	2) Signes cardio-vasculaires	6
	3) Signes oculaires	13
	4) Signes cutanés	15
	5) Altérations pulmonaires	16
	6) Altérations digestives	20
	7) Altérations urinaires et génitales	24
	8) Atteintes neuro-psychiques	25
	9) Anomalies bucco-dentaires	26
	10) Troubles endocriniens	27
III	- Evolution	28
IV	- Formes cliniques	29
V	- Diagnostics positif et différentiel	30
VI	- Etio-pathogénie et étude génétique	31
VII	- Place nosologique du syndrôme de Marfan	32
VIII	- Anatomie pathologique	33
IX	- Conclusions	34
X	- Bibliographie	36

INTRODUCTION ET RAPPEL HISTORIQUE

Au cours de nos différents stages hospitaliers, dans l'enceinte du Centre Hospitalo-Universitaire de CAEN, nous avons eu l'occasion de rencontrer cinq cas de maladie de Marfan :

- quatre d'entre eux furent diagnostiqués à l'occasion de l'apparition de complications :
  - deux complications cardio-vasculaires (anévrysme aortique)
  - une complication pulmonaire (pneumothorax spontané récidivan
  - une complication digestive (distension gastrique avec volvulus)
- le cinquième n'étant diagnostiqué que cliniquement, de façon forfuite, le malade ayant été hospitalisé pour une septicémie et chez lequel l'autopsie a révèlé l'existence d'une hernie hiatiale.

Après un bref rappel historique, nous ferons une étude clinique du syndrôme de Marfan, en insistant plus particulièrement sur ses complications, et, à l'occasion de l'étude de celles-ci, nous insèrerons nos différentes observations.

C'est en 1896 que Marfan présentait à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris l'observation d'une petite fille de cinq ans et demi, "atteinte d'une déformation congénitale des quatre membres dont il n'avait pas trouvé d'exemples dans la littérature".

Il propose d'appeler cette "maladie nouvelle" : DOLICHOSTENOMELIE.

Cependant, vingt ans auparavant, c'est-à-dire en 1876, un ophtalmologiste américain de Cincinnati, WILLIAMS, avait présenté les observations de quatre malades porteurs d'ectopie du cristallin, dont deux frères et soeurs, de grande taille et présentant une hyperlaxité ligamentaire.

En 1902, ACHARD préfère, au terme de Dolichosténomèlie, celui d'ARACHNODACTYLIE .

Quoi qu'il en soit, cette affection est aujourd'hui universellement dénommée "MALADIE ou SYNDROME DE MARFAN". Elle donne lieu à trois manifestations cardinales :

- des manifestations osseuses et ligamentaires.
- des manifestations oculaires.
- des manifestations cardio-vasculaires.

ETUDE CLINIQUE

1 - SIGNES MUSCULO-SQUELETTIQUES

On a dit que les sujets atteints de maladie de Marfan étaient de grande taille, bien supérieure à la normale; il semble cependant qu'il ne s'agisse là que d'une impression (Moretti). En effet, chez ces sujets à la musculature squelettique, l'aspect est disproportionné du fait de la gracilité des membres et de leur allongement qui les font paraître "interminables". Cet allongement prédomine nettement aux extrêmités et les doigts des malades sont longs et minces, contrastant avec l'étroitesse du visage, du thorax, et des hanches.

On pourrait en quelque sorte dresser un "portrait-robot" de ces malades :

a) Anomalies de la tête :

Dolichocéphale, le malade a le visage étroit; ses yeux sont profondément enfoncés dans les orbites; le nez est long et effilé, souvent busqué; le menton est peu développé; les oreilles sont larges, fréquemment malformées, trop obliquement implantées, et le lobule est anormalement développé et descendant.

La voûte palatine est ogivale; les dents sont mal rangées.

b) Anomalies du tronc :

Le thorax est très déformé

- soit en "carène" ou en "thorax de pigeon", aplati transversalement, projeté en avant et parfois creusé d'une gouttière "où l'on peut loger le poing" : c'est la classique "vallée sternale",

- soit en "entonnoir" : en 1934, Garnier, puis en 1965 Galey ont classifié en quatre types le thorax en entonnoir :

  - simple éperon intra-thoracique par rétro-pulsion du sternum

  - sternum angulaire saillant, entraînant une dépression en cuvette sous-jacente, mais sans enfoncement de la partie basse du sternum,

- diastasis des grands droits de l'abdomen,

- enfin et surtout, grande dépression en cuvette sans cyphose vertébrale, mais avec inversion des courbures.

Au niveau du rachis, on note l'existence d'une cyphose, avec ou sans scoliose associée.

c) Anomalies des membres :

Les membres sont longs et maigres; leur allongement se fait progressivement de la racine aux extrêmités où il prédomine : les doigts sont longs et maigres, grêles, véritables "doigts de pianiste".

La première phalange est en légère hyperextension sur la main, alors que les dernières phalanges sont, au contraire, en hyperflexion sur celle-ci. L'attitude en flexion des doigts est parfois très prononcée, "comme si les parties molles avaient grandi moins vite que le squelette" (Moretti).

Les doigts sont plus allongés que leur métas.

L'annulaire est fréquemment au moins aussi long que le médius; l'auriculaire se présente en abduction et en rotation externe.

En raison de la longueur exagérée des doigts (et du pouce en particulier), par rapport à la largeur de la main, on peut rechercher le "SIGNE DU POUCE", en demandant au malade de mettre celui-ci en hyperflexion et en adduction forcée, puis de refermer sa main par dessus, on voit l'extrêmité du pouce apparaître et dépasser de plusieurs millimètres le bord interne de la main. Ce signe est de grande valeur pour affirmer l'existence d'une arachnodactylie.

Au pied, l'aponévrose plantaire est comme rétrècie; les orteils sont fortement fléchis.

d) La musculature

est pauvre, hypotonique; le tissu cellulaire sous-cutané est très diminué. Cette atrophie du tissu cellulo-graisseux associé à la gracilité des membres et à leur allongement, contribue à donner cet aspect si caractéristique en "patte d'araignée".

e) Anomalies au niveau des articulations :

la mobilité articulaire est exagérée (le genu valgum ou recurvatum, les luxations ou subluxations, surtout au niveau de la hanche, sont très fréquentes). Les mouvements peuvent avoir, du fait de l'hyperlaxité ligamentaire et musculaire, une amplitude considérable.

CRITERES QUANTITATIFS

Certains auteurs ont proposé de chiffrer l'arachnodactylie par la mesure de l'index métacarpien sur une radiographie de la main droite (Sinclar et coll.), en évaluant la longueur des deuxième, troisième, quatrième et cinquième métacarpiens en millimètres, de même que leur largeur à leur partie moyenne; en divisant chaque longueur par la largeur correspondante, on obtient un chiffre qui, lui-même divisé par quatre, fournit cet index métacarpien; dans le cas d'une arachnodactylie, ce chiffre est supérieur à 8,4. Toutefois, il faut savoir que :

- l'arachnodactylie elle-même peut faire défaut dans la maladie de Marfan,

- la présence d'une arachnodactylie ne suffit pas à affirmer l'existence d'une maladie de Marfan.

D'autres mensurations sont plus classiquement effectuées pour mettre en évidence la dysmorphie :

- l'envergure totale du malade, bras et mains étendus à l'horizontale dans un plan frontal, dépasse sa taille de 15 à 20 centimètres,

- la distance pubis-sol dépasse la moitié de la taille de 15 à 20 centimètres,

- la longueur totale de la main est supérieure aux onze centièmes de la taille.

II - SIGNES CARDIO-VASCULAIRES

On les retrouve dans 30 à 40 % des cas.

Ce sont les lésions valvulaires qui ont été les premières décrites en 1912 par Salle.

En 1943, Baer, Taussig et Oppenheimer ont rattaché les lésions à une altération des fibres élastiques de la média des gros vaisseaux.

a) Les anévrysmes par distension

Ils peuvent siéger sur toute la portion ascendante de l'aorte, depuis le sinus de Valsalva jusqu'à l'origine du tronc brachio-céphalique, mais leur siège de prédilection est le segment initial de l'aorte sus-sigmoïdienne et intra-péricardique qui répond aux sinus de Valsalva.

Leur traduction clinique est variable :

- les signes fonctionnels, dyspnée d'effort, douleur thoracique, sont peu fréquents et l'anévrysme est souvent latent.

- les signes physiques sont peu évocateurs : souffle systolique de base irradiant le long du bord gauche du sternum, avec ou sans souffle diastolique d'insuffisance aortique associée.

- l'électrocardiogramme montre parfois des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche ou de bloc incomplet de la branche gauche.

- l'examen radioscopique permet d'apprécier le volume du ventricule gauche, mais peut surtout mettre en évidence un anévrysme fusiforme ou sacciforme de l'aorte ascendante.

Cependant, si l'anévrysme siège au niveau du sinus de Valsalva, même cet examen radioscopique ne montre rien d'autre que des signes indirects qu'il faut savoir rechercher : à savoir le refoulement des cavités voisines par l'anévrysme (oreillette droite, infundibulum pulmonaire, tronc de l'artère pulmonaire).

En fait, seule l'ANGIOGRAPHIE par voie veineuse permet de porter avec certitude le diagnostic en montrant, en oblique antérieure gauche, une image dite en "bulbe d'oignon".

OBSERVATION 1

Jean-Claude B ..., né en 1946, est porteur d'un souffle cardiaque connu depuis l'âge de 18 ans, à la suite de la visite pour l'obtention du permis de conduire.

Jusqu'en 1966, il ne se plaint d'aucun trouble fonctionnel; mais, en Novembre 1966, à la suite de contrariétés, apparaîssent des douleurs nocturnes empêchant le sommeil, à point de départ thoracique haut, irradiant dans tout le thorax, puis dans les bras, enfin dans la région sternale basse, accompagnées :

- de toux
- d'expectoration hémoptoïque
- de dyspnée obligeant le malade à s'asseoir dans son lit.

Le médecin traitant, constatant une augmentation du calibre de l'aorte, porte le diagnostic de dissection de l'aorte et fait hospitaliser le malade. Celui-ci est rapidement dirigé sur le Centre Chirurgical de MARIE-LANNELONGUE, où une angiocardiographie est pratiquée, confirmant l'existence d'une importante ectasie de l'aorte ascendante, mais n'objectivant pas de dissection.

L'auscultation cardiaque révèlait, à ce moment, l'existence

- au foyer aortique : d'un double souffle modéré, le souffle systolique irradiant un peu dans le cou, le souffle diastolique surtout le long du bord gauche du sternum où il devient assez intense;

- à la pointe : d'un roulement de Flint perçu également dans l'aisselle

d'un double galop.

L'électrocardiogramme montrait :

- un axe moyen de QRS très à gauche
- une importante surcharge ventriculaire gauche.

La tension artérielle était à 13/4.

Le 10 Janvier 1967, le Professeur LANGLOIS pratique la résection de l'anévrysme :

COMPTE-RENDU OPERATOIRE :

- énorme anévrysme de l'aorte, plus gros qu'un pamplemousse, se terminant à un ou deux travers de doigts du tronc artériel brachio céphalique;

- les valves sont amincies, avec fuite essentiellement centrale en rapport avec une horizontalisation des commissures;

- mise en place d'une valve de Starr aortique 14

- résection de l'anévrysme et insertion d'un Dacron tubulé, qui sera enveloppé par du feutre de Téflon.

COMPTE-RENDU ANATOMO-PATHOLOGIQUE : (Docteur VERGER)

VALVES - elles sont constituées par un tissu fibreux lâche très cellulaire et recouvert par un endothélium continu qui, dans certaines, est infiltré par des cellules leucocytaires polymorphes.

AORTE - la paroi aortique est très altérée : l'endartère est épaissie par une endartérite inflammatoire très oedémateuse et infiltrée par de très nombreux leucocytes polynucléaires.

la média est très remaniée par des bandes de sclérose et des plaques de clivage., par un oedème contenant des polynucléaires ou par des nappes hémorragiques.

l'adventice est très oedémateuse mais peu inflammatoire, il n'existe que quelques éléments cellulaires périvasculaires.

enfin, dans toute la paroi, existent des fentes irrégulières contenant une substance oedémateuse, et quelques cellules leucocytaires et sans aucune limite propre.

MUSCLE STRIE - il n'existe pas d'anomalie musculaire ni vasculaire évidente.

Le 8 Février 1967, le malade subit une angiographie de contrôle : l'aspect est satisfaisant, mais il existe peut-être un discret rétrécissement au niveau du greffon aortique.

En raison de son bon état, le malade quitte ce service le 15 Février 1967 pour une maison de repos.

C'est en Novembre 1968 que nous voyons Jean-Claude B ... pour la première fois dans le service de Cardiologie des Professeurs OLIVIER et FOUCAULT, au C. H. U. de Caen. Le malade y est admis en raison d'une hyperpyrexie à 39°, ayant fait craindre une greffe bactérienne qui ne s'est pas confirmée.

Plus que longiligne (il mesure en effet 1, 86 mètre pour un poids de 56 kilogrammes), ce malade présente une morphologie tout à fait caractéristique d'un syndrôme de Marfan :

- ses extrêmités sont longues et effilées, et le signe du pouce est, chez lui, très positif;

- son index métacarpien est à 9;

- son thorax est très étroit et il existe une importante protrusion du manubrium sternal;

- il est atteint d'une cypho-scoliose très marquée;

- l'hyperlaxité ligamentaire est considérable;

- sa voûte palatine est ogivale;

- enfin, il présente une luxation bilatérale du cristallin, et il est facile de mettre un iridodonésis en évidence.

L'exploration fonctionnelle respiratoire montre que ce malade présente une "insuffisance respiratoire de type obstructif; son déficit ventilatoire peut être évalué à 22 % " (Docteur FABRE).

Enfin, le fils aîné de ce malade, âgé de trois ans, présente les mêmes anomalies morphologiques que son père.

En conclusion, l'association de troubles oculaires, d'anomalies morphologiques, et du caractère héréditaire de ces malformations fait porter de façon non douteuse le diagnostic de maladie de Marfan compliquée d'un anévrysme de l'aorte ascendante qui a été résèqué et dont l'évolution est tout à fait satisfaisante, avec un recul de 30 mois.

b) Les anévrysmes disséquants

La dissection peut être la manifestation initiale de l'anévrysme. Elle peut intéresser toutes les branches de l'aorte, les gros vaisseaux de la convexité aortique, les intercostales, les iliaques, etc..

La symptomatologie est classique : la douleur "pseudo-infarctus", le collapsus ..., et l'électrocardiogramme est normal. A l'examen, on note :

- un souffle diastolique d'apparition récente,

- un souffle systolique de base ou siègeant dans l'espace omo-vertébral gauche,

- des ecchymoses (à la base du cou, dans la région pubienne),

- un hémopéricarde, un hémothorax (gauche surtout).

L'évolution se fait généralement rapidement vers la mort, mais il existe des cas d'Anévrysmes disséquants chroniques (MOUQUIN) évoluant vers l'insuffisance cardiaque.

Dans 20 % des cas, les seuls signes physiques sont neurologiques :
- hémiplégie par dissection ou obstruction du tronc brachio-céphalique,
- monoplégie par névrite ischémique,
- ischémie médullaire par dissection des intercostales et des lombaires et, par suite, paraplégie flasque,
- troubles psychiques, coma.

Les examens paracliniques sont de peu de secours, sinon par leur négativité :

- les transaminases sériques sont normales,

- l'E. C. G. ne montre jamais de nécrose

Par contre, la radiographie montre une silhouette élargie avec, souvent, une bosselure à grand rayon et une image en double contour (angiographie).

OBSERVATION 2.

Claude L ... est âgé de 28 ans lorsque, le 29 Décembre 1965, il est adressé à Monsieur le Professeur POILPRE pour une paraplégie incomplète flasque avec impotence distale totale bilatérale.

A son entrée, l'examen neurologique montrait, outre une abolition des réflexes ostéo-tendineux aux deux membres inférieurs et des troubles importants de la sensibilité profonde, une discrète hypoesthésie superficielle distale, non dissociée, bilatérale. Il n'existait pas de troubles sphinctériens.

La ponction lombaire ramenait un liquide clair, normotendu, de composition chimique et cytologique normale; il n'existait pas de blocage à la manoeuvre de Queckenstedt-Stookey.

L'examen du fond d'oeil, chez ce malade très myope, ne fut possible qu'à l'image renversée : on voyait alors de grandes papilles myopiques avec staphylôme et de larges plages blanches de choroïdite myopique.

Pendant tout son séjour, Claude L ... fut subfébrile (37°5 - 38°) et, à plusieurs examens successifs, on retrouva une glycosurie qui avait fait évoquer le diagnostic de neuropathie périphérique diabétique.

Une semaine après son admission, Claude L ... présente une crise comitiale généralisée, mais cet accident ne s'est pas renouvelé par la suite.

Vers la mi-janvier, les pouls fémoraux, qui étaient initialement bien perçus, disparaissent; le malade se plaint ensuite de douleurs dans les jambes et les pieds, à prédominance nocturne.

Quelques jours plus tard, se développent, au niveau de la face dorsale des pieds, des télangiectasies.

Un mois après son hospitalisation, apparaît un souffle systolique apexien faible (1/10) et un bruit de galop. Ces nouveaux symptômes le font muter dans le service de Cardiologie des Professeurs OLIVIER et FOUCAULT. On émet alors l'hypothèse d'une dissection aortique et le malade est montré au docteur ACAR qui confirme le diagnostic, d'autant plus que Claude L ... présente toutes les caractéristiques morphologiques d'un syndrôme de Marfan, avec une taille de 1,90 mètre.

En raison de la nette amélioration du syndrôme neurologique et de l'absence de toute thérapeutique possible, le malade quitte le service afin de poursuivre sa convalescence chez lui.

Il revient en consultation externe le 2 Juillet 1966 : il se plaint encore de lancées douloureuses dans les deux jambes et dans la région lombaire gauche. Il persiste en outre une parésie des releveurs du pied gauche.

L'examen cardio-vasculaire montre :

- un rythme régulier avec galop apexien et deuxième bruit aortique accentué avec un souffle diastolique aortique coté 1/10,

- un souffle systolique abdominal à maximum sus-ombilical, assez rude coté 3/10,

- une abolition permanente des pouls fémoraux,

- une tension artérielle à 19/9 1/2.

L'examen radioscopique montre une silhouette cardiaque augmentée de volume dans son ensemble (V2 - V3), surmontée d'une énorme crosse aortique déformée : convexité droite avec forts battements de la partie initiale. A gauche, au niveau de la crosse aortique et de l'aorte descendante, les battements sont moins amples et le bord forme une double saillie, la première considérable sous la région claviculaire, la seconde dans la région moyenne du pédicule.

L'electrocardiogramme, qui était normal en Janvier 1966, montre à cette époque des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche.

Au mois d'Avril 1967, alors qu'il produisait un effort dans la cour de la ferme de son père, Claude L ... décède brutalement, son anévrysme s'étant rompu.

En raison des circonstances du décès, l'autopsie n'a pu être pratiquée.

Il s'agissa. t, dans cette observation, d'un syndrôme de Marfan dont le diagnostic n'a été porté que du fait de l'apparition d'une paraplégie flasque révélatrice d'une dissection aortique.

III - SIGNES OCULAIRES.

Ils seraient présents dans environ 50 % des cas.

Chez le frère de la jeune malade de Marfan, on notait une cataracte congénitale, mais il ne s'agit pas là de l'anomalie la plus fréquente : celle-ci est, en effet, l'ECTOPIE DU CRISTALLIN, qui représente à elle seule 60 à 80 % des anomalies oculaires rencontrées dans cette affection (Boerger). Elle se traduit par :

- une inégalité de profondeur de la chambre antérieure,

- un iridodonésis, qui est très facile à rechercher en observant à jour frisant l'oeil du malade auquel on secoue légèrement la tête; on note alors un tremblement de l'iris,

Cette ectopie est habituellement bilatérale (comme chez notre malade de l'observation 1, Jean-Claude B ...) et expose le patient à une grave complication : le glaucome.

Elle provoque des troubles visuels pouvant aller de l'astigmatisme au minimum, jusqu'à la production de deux zones :

- l'une, aphake, hypermétrope,

- l'autre myope.

Très souvent, le cristallin est également mal formé : encoches, colobomes, sphérophakie (entraînant une myopie)

Les autres anomalies oculaires sont multiples :

- la cataracte est rare;

- au niveau de l'iris : myosis, colobomes, hétèrochromie, parfois aniridie.

- au niveau de l'angle irido-cornéen, on peut rechercher avec l'aide de la gonioscopie :

  - des altérations des ligaments pectinés ou des procès ciliaires,

  - un amincissement de l'iris,

  - des anomalies vasculaires.

- au niveau de la chorio-rétine, l'ectopie du cristallin peut provoquer un décollement, surtout en cas de tentative chirurgicale (J. Weill et Madame Schiff-Wertheimer).

- Signalons enfin quelques cas d'amblyopie, de strabisme, de nystagmus .., toutes affections sans aucune valeur d'orientation diagnostique.

Parmi nos cinq malades, deux seulement présentaient des anomalies oculaires :

- l'un, Jean-Claude B ... (observation 1), présentait une ectopie cristallinnienne bilatérale et une myopie,

- l'autre, Claude L ... (observation 2), une forte myopie.

Les trois autres malades en étaient exempts.

1V - SIGNES CUTANES.

L'hyperélasticité de la peau est très fréquente; elle est caractérisée par un pli cutané long, fin tonique, donnant la sensation d'une matière élastique et "revenant en place lorsqu'on la lâche, sans laisser de rides" (Moretti). Cette anomalie n'est pas particulière au syndrome de Marfan et se rencontre également dans la maladie de Ehlers-Danlos. Les modifications histologiques y sont d'ailleurs identiques avec une hypertrophie du matériel orcéinophile du derme moyen et profond.

On peut noter, en outre, deux particularités cutanées :

a) les élastomes de MIESCHER, qui sont de petites formations kystiques siégeant avec prédilection au niveau du cou, et contenant un tissu que teignent les colorants des fibres élastiques.

b) les STRIAE DISTENSIAE ELASTICAE, décrites par KACHELE en 1960, comme étant des stries atrophiques blanc-ivoire ou gris-ardoise (comparables aux vergetures de la grossesse), bilatérales et symétriques, siégeant à la partie supérieure du thorax, à la partie inférieure de l'abdomen et aux fesses, liées à une altération des fibres élastiques.

Seul Jean-Claude B ... présentait au niveau des épaules des striae distensiae elasticae.

Aucun de nos cinq malades n'était porteur d'élastomes de Miescher.

Tous les cinq présentaient une hyperélasticité.

Une biopsie de peau n'a pu être réalisée que chez deux de nos malades :

- Daniel H ... chez lequel elle s'est révélée normale.
- Serge R ... chez lequel des anomalies caractéristiques ont été retrouvées.

V - ALTERATIONS PULMONAIRES

L'emphysème pulmonaire est la dystrophie la plus fréquente qu'il soit diffus ou bulleux, entraînant souvent la survenue de pneumothorax spontanés, récidivants ou chroniques :

OBSERVATION N° 3

Le jeune Daniel H ... est hospitalisé en Novembre 1966, pour pneumothorax spontané total du côté droit et présente, par ailleurs, des anomalies morphologiques suggestives d'un syndrôme de Marfan.

Dès l'âge de 3 ans, il a présenté des crises dyspnéïques déclenchées par les poussières domestiques dont la répétition fréquente nécessite déjà le recours aux corticoïdes.

Son père, ainsi que l'un de ses frères, sont asthmatiques.

La première hospitalisation, en Septembre 1961, à l'âge de 12 ans, est motivée par ses "accidents asthmatiques persistants".

L'examen retient déjà une taille excessive, un thorax en carène et, par ailleurs, un hippocratisme digital, des sibilances pulmonaires et une franche distension du thorax avec faible jeu diaphragmatique à l'écran.

L'exploration allergologique révèle une sensibilisation à la plume et aux poussières.

Sous l'effet d'une hypo-sensibilisation à la poussière et à la plume, une amélioration certaine est obtenue, complétée par un séjour en altitude.

Un traumatisme cranien donne l'occasion, en Juillet 1964, d'une nouvelle hospitalisation ayant permis un bilan fonctionnel révélateur d'un "déficit respiratoire restrictif" (capacité totale réduite) et "obstructif" : V. E. M. S. = 50 %
V. R. = 33, 4 %

Mais les épreuves pharmacologiques sont négatives, en dépit d'une éosinophilie à 12 % et d'une rhinite à l'examen O. R. L.

....

Une nouvelle hospitalisation motivée en Mars 1966, à l'âge de 14 ans, par une recrudescence de la dyspnée, avait permis de découvrir l'importance des troubles bronchitiques associés.

L'hippocratisme digital est accentué, mais en raison de la crainte d'une intolérance à l'iode, une bronchographie lipiodolée ne sera réalisée que quatre ans plus tard, en 1967, après un test cutané négatif. Elle révèlera de discrètes irrégularités de calibre dans les bronches segmentaires du lobe supérieur droit, dès leur origine, et par ailleurs, des bronchectasies monoliformes du segment interne inférieur gauche. Après quelques jours d'antibiothérapie, et de cure déclive : amélioration constatée sur une réduction de l'expectoration et la normalisation de la température.

Le 30 Novembre 1966, à l'âge de 17 ans, Daniel H ... est hospitalisé d'urgence pour "pneumothorax droit total".

On est frappé par la taille excessive, la dimension démesurée des membres par rapport au tronc, l'hyperlaxité ligamentaire prédominant au niveau des mains et des doigts. Le thorax est déformé en carène, les courbures du rachis sont inversées.

L'envergure totale est de 1, 82 m, supérieure de 8 cm. à la taille qui est de 1, 74 m.

Le rapport $\frac{\text{PUBIS-VERTEX (0, 72)}}{\text{PUBIS-SOL (1, 02 m)}}$ est de 0, 72, très inférieur à la normale qui est de 0, 98.

La longueur totale de la main est de 21 cm.

La longueur totale du pied est de 26 cm.

Son index métacarpien est à 9, 57.

Cette dysmorphie est associée à une hyperlaxité ligamentaire généralisée :

- les doigts peuvent être mis en hyperextension et peuvent effectuer des mouvements de latéralité.

- il en est de même au niveau des genoux, des chevilles et des orteils.

La recherche d'une subluxation du cristallin et d'anomalies cardio-aortiques est restée négative. L'image cardio-aortique sur les radiographies du thorax et le tracé électrocardiographique ne révèlaient à cet égard aucune anomalie caractéristique.

Le dosage de l'hydroxyproline, dans les urines, ne dépassait pas le taux normal; celui des 17 cétostéroïdes également. Quant aux 17 hydroxystéroïdes, ils étaient légèrement diminués = 2 mg par 24 heures.

L'enquête familiale a fait apparaître la notion d'ascendants paternels de taille franchement excessive et d'un oncle et d'une soeur présentant une dysharmonie, une hyperlaxité ligamentaire des extrémités et aussi une grande taille. Soeur : taille 1, 55 m, index métacarpine 8, 60. Aucun autre sujet de la famille n'a pu être identifié comme cas de dolichosténomélie.

Après échec de plusieurs exsufflations et d'une tentative d'aspiration continue, le malade est confié au Docteur LE BRIGAND, le 7 Janvier 1967, au centre de la Musse, pour résection capitonnage de bulles emphysémateuses apicales.

Etude histo-pathologique de la zone emphysémateuse réséquée

(Pr. Agr. P. RENAULT)

La plupart des cavités bulleuses ont une paroi très épaissie, hyalinisée, et les plus volumineuses d'entre elles, qui sont toutes purement corticales, ne peuvent être distinguées des poches pleurales que par l'analyse fine du détail des cloisons, et par l'étude topographique des rapports avec le parenchyme pulmonaire.

D'autres bulles, plus profondes, sont de type plus banal, s'entremêlant avec des altérations fibreuses sans caractère précis.

Certaines des cavités bulleuses contenaient in vivo des débris fibreux en abondance; on a vu, d'autre part, des amas de polynucléaires altérés dans les tissus bullisés.

Il y a donc, certainement, eu une inflammation notable régionale, qui a pu être la conséquence du pneumothorax aussi bien que sa cause; le drainage pleural, enfin, peut avoir joué son rôle.

L'essentiel reste du domaine du commun; pas de trace de tuberculose.

Par ailleurs, la notion d'une maladie de Marfan a justifié l'étude plus précise des structures fondamentales du parenchyme pulmonaire : mise en évidence des fibres élastiques par la méthode de Weigert; étude des constituants du tissu conjonctif (méthode de Schiff).

Cette étude a été rendue difficile par l'exiguité des fragments de parenchyme pulmonaire extirpés avec les bulles, par la présence en leur sein des massifs fibreux cicatriciels.

Les fibres élastiques, comme il est habituel, sont abondants au sein des massifs fibreux, selon le mode bien connu de la "pneumonie ardoisée" (LETULLE). Ailleurs, c'est-à-dire, dans les cloisons inter-alvéolaires, où le parenchyme est intact, elles sont retrouvées en quantité normale. Il ne peut être envisagé ici une hypermaturité des structures élastiques, d'autant plus que le sujet est pratiquement d'âge adulte.

D'autres malformations pulmonaires ont été décrites : absence d'un lobe ou lobe surnuméraire, kystes aériens ... mais il ne semble s'agir que de coïncidences.

L'emphysème pulmonaire est la dystrophie la plus fréquente et, en 1964, BOLANDE et TUCKER ont émis l'hypothèse d'un trouble trophique spécifique du tissu pulmonaire. Il semblerait, d'après ces auteurs, qu'il y aurait une maturation prématurée du tissu conjonctif élastique des septa alvéolaires, en relation avec les anomalies du tissu conjonctif au cours de cette maladie.

Chez notre malade, l'examen histologique n'a pas permis de retrouver de telles anomalies du tissu conjonctif.

VI - MANIFESTATIONS DIGESTIVES

Elles sont rares et très discutées; citons la diverticulose colique, les perforations successives de l'intestin grêle et surtout, la hernie diaphragmatique comme nous le verrons dans l'observation n° 5 (Gaston D ...).

Nous avons eu, pour notre part, l'occasion d'observer une dilatation de l'estomac chez un jeune garçon de 16 ans, porteur d'un syndrome de Marfan, confirmé par l'étude histologique de la peau.

OBSERVATION N° 4

Né le 14 Avril 1952, dans la Manche, Serge R ... est âgé de 16 ans lorsqu'il est hospitalisé dans le service de gastro-entérologie (Docteur Jacques L'HIRONDEL - Professeur VALLA) en Août 1968.

Il s'agit d'un jeune apprenti plâtrier sans antécédents pathologiques notables. A noter, cependant, aux dires de sa mère, de très nombreux vomissements pendant plusieurs mois après sa naissance.

Depuis un an, il présente des nausées, des vomissements et, surtout, de nombreuses éructations.

En Août 1968, il se plaint de douleurs abdominales diffuses à type de torsion, prédominant dans l'hypocondre gauche, exagérées par l'ingestion d'aliment, durant de quelques minutes à plusieurs heures, entraînant des nausées très importantes.

Alors qu'il ne mesure que 1, 64 mètre, Serge R ... a une envergure de 1, 68 mètre.

Le rapport $\frac{\text{PUBIS-VERTEX (0, 80 m)}}{\text{PUBIS-SOL (0, 84 m)}}$ est de 0, 95

L'index métacarpien est à 8, 8

Le rapport $\frac{\text{main droite}}{\text{taille}}$ est supérieur à 0, 12

Le signe du pouce est très positif (ce doigt dépasse en effet, le bord interne de la main de 2 centimètres).

Il présente, en outre, une hyperlaxité ligamentaire qui a toujours étonné sa famille !

Les examens cardio-vasculaires et pulmonaires sont entièrement normaux. Il n'existe aucune anomalie ophtalmologique.

La radiographie gastrique fait état d'un estomac volumineux avec volvulus incomplet et présentant deux "poches" superposées.

La biopsie cutanée, pratiquée à la face antérieure de l'avant-bras, montre des anomalies tout à fait évocatrices d'une maladie de Marfan.

Nous n'avons pas trouvé trace dans la littérature, d'anomalie comparable dans la maladie de Marfan. Il aurait, bien sûr, été fort intéressant d'avoir une étude histologique de l'estomac de ce jeune malade, mais nous n'avions aucune décision opératoire à porter .. les douleurs ayant rapidement cédé à la Broméserine.

OBSERVATION N° 5

C'est en Mai 1967, à l'âge de 71 ans, que Monsieur Gaston D ... est hospitalisé pour la première fois de sa vie, en raison d'une hyperthermie à 40° avec coma, encombrement pulmonaire et déshydratation importante; les examens pratiqués ont fait porter le diagnostic de septicémie à colibacille.

L'examen du malade était caractéristique d'un syndrome de Marfan :

- arachnodactylie avec signe du pouce positif
- voûte palatine ogivale
- thorax en bréchet de pigeon
- cyphose très importante, sans scoliose associée
- hyperlaxité ligamentaire
- hernie inguinale bilatérale
- prolapsus rectal.

Il n'existait pas de signes d'atteinte ophtalmologique et cardio-vasculaire.

Quelques jours après son admission, le malade décède sans que l'on n'ait pu, bien sûr, pratiquer d'examens plus poussés. C'est notre seule observation où une vérification nécropsique a pu être pratiquée :

- Ouverture sterno-pubienne : épanchement pleural bilatéral

Importante hernie hiatiale avec angle colique gauche et grosse tubérosité gastrique.

Aorte thoracique et abdominale : pas d'anévrysme, pas de dissection

Coronaires perméables, très modérément athéromateuses

Cavités cardiaques normales

Poumons normaux

Reins : cavités normales, pas de polykystose

- Compte-rendu anatomo-pathologique (Pr. ROUSSELOT)

Aorte : lésions d'endartérite chronique
la média est constituée de lames élastiques qui ne montrent pas de fragmentation ni d'amas hyperplasiques.

Il semble donc ne s'être agi que d'un syndrome de Marfan sans complications cardio-vasculaires, ni ophtalmologiques et dont le diagnostic ne put être porté que cliniquement, mais avec atteinte digestive (hernie hiatale).

V11 - ALTERATIONS GENITALES ET URINAIRES

a) Au niveau du rein

Elles étaient considérées comme rarissimes, par RADOS (1942) qui sur 200 malades n'avait pas retrouvé une seule atteinte rénale.

LOUGHRIDGE a étudié les anomalies rénales au cours du syndrome de Marfan, en 1959, chez huit malades. Sept d'entre eux présentaient une atteinte fonctionnelle majeure.

Il semblerait donc que ces anomalies seraient moins rares qu'on ne l'estimait généralement et il faut rechercher de façon systématique chez ces malades :

- une maladie polykystique
- une aplasie
- une ectopie
- une duplication.

b) Au niveau de l'uretère, on a parfois mis en évidence une bifidité ou un rétrécissement, mais il ne s'agit là que d'anomalies mineures sans aucune valeur diagnostique.

c) Au niveau des organes génitaux externes, on peut noter :

- une ectopie ou une hypoplasie testiculaire
- une hypoplasie du pénis
- un testicule en "battant de cloche" risquant de se tordre.

Nos jeunes malades, Daniel H ... et Serge R ... présentaient une hypoplasie gonadique très nette, sans modification des dosages hormonaux.

V111 - ANOMALIES NEURO-PSYCHIQUES

- Chez un nourrisson atteint de Marfan, en 1955, BERTRAND, WEILL et BURTIN avaient retrouvé des lésions histologiques du cerveau, avec, en particulier, au niveau du cortex cérébral, des dégénérescences neuro-ganglionnaires et des altérations vasculaires.

- En 1956, GIBSON pensait qu'on notait chez ces malades un retard intellectuel.

- En 1958, CREMIEUX fait état de troubles caractériels.

Il semble bien établi aujourd'hui, qu'il ne s'agissait là que de coïncidences, et que ces malades ont un développement psychomoteur et intellectuel normal.

IX - ANOMALIES BUCCO-DENTAIRES

Elles sont très fréquentes mais peu spécifiques.

L'anomalie buccale majeure est la voûte palatine ogivale : nos cinq malades présentaient cet aspect.

Les phénomènes de malocclusion dentaire avec linguoversion des incisives latérales sont fréquents, mais sans valeur diagnostique.

X - TROUBLES ENDOCRINIENS

Des insuffisances glandulaires diverses ont été décrites, mais ne semblent pas devoir être retenues comme faisant partie de la maladie (en particulier, l'abaissement du métabolisme de base).

Très souvent, cependant, on note une tendance à l'infantilisme.

EVOLUTION

Le syndrome est souvent décelable dès la naissance, comme ce fut le cas pour le fils de notre malade n° 1, Jean-Claude B ... Plus, BOWERS, en 1963, pensait pouvoir porter le diagnostic avant la naissance grâce à la radiographie !

Les anomalies musculo-squelettiques semblent s'exagérer au cours de la croissance.

Ces sujets sont "fragiles" et l'âge moyen du décès est de :

- 35 à 43 ans chez l'homme (mais notre malade n° 5, Gaston D ... est décédé d'une affection intercurrente à l'âge de 71 ans).

- 46 à 52 ans chez la femme.

Le décès survient, soit à l'occasion de greffe bactérienne, soit à l'occasion d'une dissection aortique post-traumatique ou spontanée, ou, chez la femme, en fin de grossesse, au moment du travail.

- FORMES CLINIQUES -

- Formes apparaissant isolément dans une famille : (15 % des cas environ). Ce fut le cas dans nos observations 2 et 4 (nous n'avons aucun renseignement sur la famille du malade n° 5).

- Formes réduites à deux ou trois symptômes.

- Formes associées à d'autres maladies (maladie de Crouzon, hémophilie, maladie de Scheuermann) ou à d'autres malformations (spina bifida, hémivertèbre).

- DIAGNOSTICS -

POSITIF

Pour porter le diagnostic, il faut exiger au moins deux des quatre critères suivants :

1) Troubles squelettiques

- allongement et gracilité des membres
- cyphoscoliose
- déformation thoracique
- voûte palatine ogivale

2) Troubles oculaires : ectopie du cristallin (mais cette anomalie peut également se rencontrer dans l'homocystinurie).

3) Anomalies cardio-vasculaires, où prédominent les lésions aortiques.

4) Présence d'autres cas dans la famille.

DIFFERENTIEL

1) Biotype longiligne simple, même familial, même avec arachnodactylie, mais l'envergure y dépasse rarement la taille.

2) Luxation familiale isolée du cristallin.

3) Dissection aortique d'autre étiologie :

- maladie artérielle
- maladie de Ehlers-Danlos
- cardiopathies congénitales compliquées de dissection aortique.

- ETIO-PATHOGENIE ET GENETIQUE -

Le syndrome de Marfan est une affection héréditaire transmise par un gène autosomique dominant unique mais à manifestations multiples et de pénétrance variable.

Cette affection atteint toutes les races et les deux sexes de façon égale (mais la dissection aortique est plus fréquente chez l'homme que chez la femme).

Les étude caryotypiques ont parfois montré des anomalies sur les paires chromosomiques 13-15 et 21-22.

Alors que SALLE incriminait un trouble endocrinien, il semble bien que le syndrome de Marfan soit, comme le pense WEWE, le résultat d'une anomalie de développement d'origine germinale intéressant surtout, mais non exclusivement, les organes d'origine mésodermique.

- PLACE NOSOLOGIQUE DU SYNDROME DE MARFAN

Dystrophie mésodermique congénitale, le syndrome de Marfan est à rapprocher du syndrome de MARCHESANI-WEILL, dont tous les traits sont à l'opposé :

- petite taille, brachymorphisme, membres courts
- mains et pieds épais
- face étalée
- tête ronde
- parfois luxation du cristallin

qui se transmet sur le mode récessif.

Ce syndrome de Marchesani-Weill est parfois associé à une maladie de Lobstein (comme le syndrome de Marfan), à une élastorrhexie systématisée.

- ANATOMIE PATHOLOGIQUE -

La lésion histologique élémentaire et fondamentale est une fragmentation de la fibre élastique du tissu conjonctif donnant des aspects fibrillaires anormaux en bandes, en lacet de soulier, en tourbillons.

L'aspect le plus caractéristique au niveau des gros vaisseaux se retrouve au niveau de la tunique moyenne, dont l'épaisseur est augmentée et dont les fibres élastiques sont étirées, raréfiées, rompues et fragmentées, volontiers pelotonnées, limitant parfois des espaces clairs d'allure kystique, remplis d'un matériel mucoïde, métachromatique à la coloration au bleu de Toluidine.

Les fibres musculaires décrivent des tourbillons pseudo-hypertrophiques. Le tissu collagène s'y multiplie, les vasa-vasorum de la média et de l'adventice s'y dilatent, donnant un aspect voisin de celui de la Médianécrose Kystique d'Erdheim.

La luxation du cristallin est secondaire à une atteinte des fibres de la zonule, qui sont étirées ou rompues, surtout à leur partie inférieure.

Longtemps considérée comme une curiosité, cette affection comporte un pronostic essentiellement sous la dépendance des complications aortiques.

Bien que nous manquions encore d'un recul suffisant, il semble que la chirurgie soit susceptible, comme dans notre première observation, d'apporter une amélioration sensible du pronostic des localisations aortiques compliquées.

BIBLIOGRAPHIE

1) ADAMS A. S, ALTINSON M. & MITCHELL W. N : Fallot's tetralogy with some features of Marfan's syndrome and survival to 58 years.
Brit. HAEART J. 1961, 23, 110

2) ADAMS R. A, PORTER W. B : Marfan's syndrome. Report of a case
South M. J. 42:844. 1949

3) ANDERSEN : Marfan's syndrome
Acta Paediat. (UPPSALA) 1958, 47, 719

4) ANDERSON A., SPENCER H. & STATEFURTH J. S: dissecting aneurysm and medial degeneration of the aorta in Marfan's syndrome
St Thomas Rep. 71, 146, 1951

5) ANDERSON, M., & PRATT-THOMAS H. R. : Marfan's syndrome
Am; Heart J. 46:911, 1953

6) APERT E : les formes frustes du syndrôme dolichosténomélique de Marfan
Nourrisson, 26:1, 1938

7) ACHARD C : Arachnodactylie
Soc. Med. Hop. Paris 19, 1834, 1902

8) ATTA A. G., CAMDEM N. J., HOCH J. : Marfan's syndrome, a dissecting aneurysm of Aorta
Arch. Int. Med. 1961, 108, 781

9) AUSTIN, M. G, SCHAEFFER, R. F. : Marfan's syndrome, with unusual Blood Vessel manifestations. Primary media necrosis Dissection of right innominate, rightcarotid, and left carotid arteries.
Arch. Path. 64, 205, 1957

10) BACCHUS: Serum mucoid and acid mucopolysaccharid in the Marfan's syndrome
J. Lab. Clin. Med. 55, 221, 1960

11) BACCHUS: a quantitative abnormality in serum mucoproteins in the Marfan's syndrome
Am. J. Med 25, 744, 1958

12) BAER, R. W., TAUSSIG, H. B., H. B., & OPPENHEIMER, E. H. : Congenital aneurysmal dilatation of the aorta associated with arachnodactyly
Bull. Johns Hopkins Hosp. 72, 309, 1942

13) BAKER, C. B., WILSON, T. K., & WOODS, J. M: Marfan's syndrome, a successfull aortic homograft for a dissecting aneurysm of the thoracic aorta
Canad. J. Surg. 1 : 371, 1958

14) BARRON, A. A. : Arachnodactyly (Marfan's syndrome)
North Carolina M. J. 3:353, 1942

15) BEAN, W. B, & FLEMING, J. G : Arachnodactyly; report of a case complicating pregnancy at terme

Ohio M. J. 36, 155, 1940

16) BENAVIDES, P. : Sindrome di Marfan

Principia Cardiologica 3, 193, 1956

17) BERGSTRAND, C. E : Arachnodactyly; pathological anatomy in connection with a case

Acta Paediat. 30, 345, 1943

18) BERENSON G. S. & GEER J. C : Heart disease in the Hurler and Marfan syndrome

Arch. Int. Med. 1963, 111, 58

19) BERTRAND I., WEILL J. & BURTIN P. : Histopathologie du cerveau et des globes oculaires dans un cas d'arachnodactylie du nourrisson.

Revue Neurol. 1955, 92, 137

20) BERETTO G. : La sindrome di Marfan

Acta Genet. Med. (Roma) 1959, 8, 215

21) BHAT P.K: Bilateral ectopia Lentis with Arachnodactyly; Marfan's syndrome with report of a case and review of litterature

Antiseptic 43, 651, 1946

22) BINGLE J. : Marfan's syndrome

British M. J. 1, 629, 1957

23) BINION J. T. : Marfan's syndrome

Am. Pract. & Digest TREAT 5, 135, 1954

24) BOERGER F. : Uber zwei Fälle von Arachnodaktylie

Ztschr. Kinderh. 12, 161, 1914
Monat. Kinder 13, 335, 1914

25) BOLANDE R. P. & TUCKER A. S. : Pulmonary emphysema and other cardiorespiratory lesions as part of the Marfan's syndrome

Pediatrics Mars 1964, pp. 356-366

26) BOOTH C. C., LOUGBRIDGE L. W., TURNER M. D. : Arachnodactyly with congenital lesions of the urinary tract

Brit. M. J. 2, 80, 1957

27) BOYD A. H. A. : familial spontaneous pneumothorax

Scot. Med. J. 2, 120, 1957

28) BRACK H. H., & LANDAY L. H. : Marfan's syndrome: report of 5 cases in one family

A. MA. Am. J. Dischild 89, 414, 1955

29) BRETON. A., FRANCOIS P., LE KIEFFRE M., DUPUIS C., LE KIEFFRE J. : cardiopathies et syndrôme de Marfan : à propos de 10 cardiopathies observées dans un groupe de 52 malades

Arch. Mal. Coeur 1961, 54, 900

30) BRETON A., DUPUIS C., DUBOIS R. : un cas d'anévrysme du sinus de Valsalva, manifestation d'un syndrôme de Marfan.
Pediatrics 1959, 409, 14

31) BROCK R. G.
Thorax 3, 8, 1948

32) BURIAN H. M. : Chamber Angle Studies in developmental Glaucoma Marfan syndrome and high myopia
J. Missouri M. A. 55, 1088, 1958

33) BURNY A. F. : supra aortic stenosis associated with Marfan's syndrome
Brit. Heart J. 20, 143, 1958

34) CABOT (case n° 43011) : Marfan's syndrome with old and recent dissecting aneurysm fibrinous Pericarditis with effusion, Hufnagel operation two months before death, thrombosis of valve
New England J. Med. 256, 30, 1957

35) CARTELLIERI L. & KLENISORGE H. : Neurologische Störungen beim Marfan Syndrom
Nervenartz 24, 376, 1953

36) CASTELLANOS A. Jr, UGARRIZA R., de CARDENAS A., CANO L. A. : sindrome de Marfan. Reporte de seis casos en una misma familia
Arch. del Hosp. Universitario (Havana) 9, 353 1957

37) CHANG C. E. : Marfan's syndrome; review of litterature and report of one case
Chinese M. J. 68, 433, 1951

38) CHOYCE D. P. : anterior dislocation of the lens in Marfan"s syndrome
Brit. J. Opht. 41, 446, 1967

39) COCKAYNE E. A. : Arachnodactyly with congenital heart disease (patent interventricular septum)
Proc. Roy. Soc. Med. 29, 120, 1935

40) COFFREY J. H., BARKER D. E., FRIEDLANDER J. H. : dissecting aneurysm with Marfan's syndrome
Texas J. Med 51, 79, 1955

41) CRUMP J., MIKELBERG R. M., RECKNAGEL E. M. S. : Arachnodactyly (Marfan's syndrome)
J. AM. M. Women 13, 62, 1958

42) DAS GUPTA B. K., & BASU R. K. : bilateral dislocation in the lens under voluntary control in Marfan's syndrome with cardiovascular anomaly
Brit. J. Opht. 39, 566, 1955

43) DAVIS J. H. BENSON J. W., MILLER R. C. : thoraco-abdominal aneurysm, involving coeliac, superior mesenteric, and renal arteries. Report of a case successfully treated by resection and nylon-graft replacement
Arch. Surg. 75, 871, 1957

44) DAX E. C. : Arachnodactyly
J. Ment. Sc. 87, 434, 1941

45) DEXTER M. W., LAWTON W. E., WARREN L. O. : Marfan's syndrome with aortic thrombosis
Arch. Int. Med. 99, 485, 1947

46) DIMOND E. G., LARSEN W. E., JOHNSON W. B., KITTLE C. F. (1957) :
New England J. Med. 9, 256

47) DIMOND E. G., LARSEN W. E., JOHNSON W. B., KITTLE C. F. : post traumatic aortic insufficiency occuring in Marfan's syndrome, with attempted repair with a plastic valve
New England J. Med. 25, 8, 1957

48) EDITORIAL : MARFAN'S SYNDROME
New England J. Med. 256, 39, 1957

49) ELLIS R. W. B. : Arachnodactyly and ectopia lentis in Father and Daughter
Arch. Dis. Child. 15, 267, 1940

50) ENGEL S. : The Child's Lung : developmental anatomy, physiology, and pathology
London, Edward Arnold and Co, 1947

51) ETTER L. E. & GLOVER L. P. : Arachnodactyly complicated by dislocated lens and death from dissecting aneurysm of the aorta
?. A. M. A. 123, 88, 1943

52) EUZIERE J., PAGES P. LAFON R., MIROUZE J. & SALVAING J. : Myopathie scapulo-humérale d'Erb et dolichosténomèlie
Arch; Franc. Ped. 6, 651, 1951

53) EVERBERG G. : Marfan's syndrome associated with hearing defect. Report of a case in one of a pair of twins
Acta Paediatrica 48, 70, 1959

54) FABRE J , VEYRAT R., JEANNERET O. : syndrôme de Marfan avec anévrysme et coarctation de l'aorte; étude anatomo-clinique
Schweiz. Med. Wochnschr. 87, 49, 1957

55) FAHEY J. J. : muscular and skeletal changes in arachnodactyly
Arch. Surg. 39, 741, 1939

56) FAY J. E. , HORLICK L., MERRIMAN J. E., NANSON E. M. : a case of Marfan's syndrome with an aneurysm at the descending aorta, with physiologic, operative and post-mortem studies
Canad. M. A. J. 78, 862, 1958

57) FISCHL A. A. RUTHBERG J. : clinical implications of Marfan's syndrome
J. A. M. A. 146, 704, 1951

58) FRIEDBERG C. K. : "maladies du coeur"
& unders, ed. 2, Tomme II, pp. 780

59) FUTCHER P. M., & SOUTHWORTH H. : arachnodactyly and its medical complications
Arch. Int. Med. 61, 693, 1938

60) GANTHER R. : ein Beitrag zur Arachnodaktylie
Ztschr., Kinderh. 43, 724, 1927

61) GALEY J. J., CORONE P., GAMAIN P., PELLERIN D. : les déformations du plastron sternal (thorax en entonnoir, thorax en carène)
Revue de tuberculose et de pneumologie 1965, t. éç, N° 7-8, pp. 677-698

62) GARNIER
Congrès français d'orthopédie 1934

63) GILSTON R. J. : Marfan's syndrome
M. Ann. District of Culombia 24, 127, 1955

64) GOLDEN R. L., & LAKIN H. : the "forme fruste" of Marfan's syndrome
New England J. Med. 260, 797, 1959

65) GRAY H. : Arachnodactyly
Arch. Int. Med. 75, 215, 1945

66) GREEN H., & EMERSON P. W. : Arachnodactylia
Arch. Pediat. 60, 229, 1943

67) GRIFFIN J. F., & KOMAN G. M. : severe aortic insufficiency in Marfan's syndrome
Ann. int. Med. 48, 174, 1958

68) GUPTA K., & SHARMA V. N. : chronic pneumothorax in Marfan's syndrome
Brit. J. Tub. 51, 346, 1957

69) HAMWI G. J. : Marfan's syndrome (arachnodactyly)
Am. J. Med. 21, 261, 1959

70) HARDIN C. A. : ruptured abdominal aneurysm occuring in Marfan's syndrome attempted repair with the use of a nylon prothesis
New England J. Med. 260. 821, 1959

71) ARIDAS G. : arachnodactyly in a chinese Infant
Arch. Dis. Child. 16, 257, 1941

72) HARRISSON J. & KLAINER M. J. : arachnodactyly; its occurence in several me mbers of one family
New England J. Med. 220, 621, 1939

73) HAYEM F. : maladies osseuses constitutionnelles
Monographies du Collège de médecine des Hôpitaux de Paris

74) HIRST A. E. Jr, & BAILEY H. L. : arachnodactyly with associated Healing dissecting aneurysm
California Med; 84, 355, 1956

75) HUSEBYE K. O., WOLFF H. J., FRIEDMANN L. L. : aortic dissection in pregnancy; a case of Marfan's syndrome
Amer. Heart J. 55, 662, 1958

76) HUDSON J. R. : Marfan's syndrome with retinal detachement
Brit. J. Opht. 35, 244, 1951

77) HUSTON W. H. : The Marfan's syndrome. A report of a case
Henry Ford Hosp. M. Bull. 5, 90, 1957

78) JEQUIER M. Observations sur le syndrôme de Marfan
Helvet. Med. Acta 10, 233, 1943

79) JUIF J. G., & DAYER F. : la maladie de Marfan (revue d'ensemble)
Strasbourg médical 1963, 14, pp. 51-56

80) KAHRS T. three cases of arachnodactyly
Acta med. Scandinav. 121, 240, 1945

81) KATZ H. L. : thoracic manifestations in Marfan's syndrome
Quart. Bull. Sea view Hosp. 13, 95, 1952

82) KINGSLEY-PILLERS E. M. : arachnodactyly with amyoplasia congenita
Proc. Roy. Soc. Med. 39, 69, 1946

83) KNIGHT A. M. Jr the Marfan's syndrome
J. M. A. Georgia 46, 413, 1957

84) KRAVITZ D. : Marfan's syndrome
Am. J. Opht. 39, 576, 1955

85) LANGERON T., GRIARD P., LIEFOOGHE J., MASSON C. : maladie de Marfan et anévrysme abdominal
Bull; Soc. Med. HOP. PARIS 70, 374, 1954

86) LAVOIE R. G., & BOULENGER J. : syndrôme de Marfan
Laval Médical 25, 453, 1958

87) LEMENAGER J., RENAULT P., NEEL J. P., FEUTRY J. P. : les accidents respiratoires de la maladie de Marfan (à propos d'une observation de pneumothorax par rupture de bulle emphysémateuse)
Journal Franç. de Méd. et Chirurg. thor. 4, 22, pp. 439-448, 1968

88) LINDEBOOM G. A. & WESTERWELD BRANDON E. R. : dilatation of the aorta in arachnodactyly
Cardiologia 17, 217, 1950

89) LINDEBOOM G. A., & BOUWER W. F. : dissecting aneurysm (and renal cortical necrosis) associated with arachnodactyly
Cardiologia 15, 12, 1949

90) LILLIE R. I. histopathologic technic and pratical histochemistry
Ed. 2 New York, Blakiston, 1954

91) LLYOD R. I. arachnodactyly
Arch. Opht. 13, 744, 1935

92) LLYOD R. I. : clinical corse of the ocular complications of Marfan's syndrome
Arch. Opht. 40, 558, 1948

93) LLYOD R. I. : a second groupe of cases of Arachnodactyly
Arch. OPHT. 17, 69, 1937

94) LOUGHRIDGE L. W. : renal abnormalities in the Marfan's syndrome
Quaterly J. Medecine 28, 531, Oct. 1959

95) LOOSLI C. G. & POTTER E. L. : pre- and post-natal development of the respiratory portion of the human lung
Am. Rev. Resp. Dis. 80 (suppl.) - 5, 1959

96) LOWE R. C. : polycythemia vera (erythremia), arachnodactyly with congenital defect of vertebral column and familial muscular dystrophy in Negroes
Tri-State M. J. 13, 2679, 1941

97) LUTMAN F. C. & NEEL J. V. : inheritance of arachnodactyly ectopia lentis and other congenital anomalies (Marfan"s syndrome) in the family
Arch. Opht. 41, 276, 1949

98) LYNAS M. A. : Marfan's syndrome in Northen Ireland, an account of thirteen families
Ann. Human Genet. 22, 289, 1958

99) LYNAS M. A. & MERRET J. D. : data on linkage in man; Marfan's syndrome in Northern Ireland.
Ann. Human Genet. 22, 310, 1958

100) MAC LEOD M. & WILLIAM W. A. : the cardio-vascular lesions in Marfan's syndrome
Arch. Rath. 61, 143, 1956

101) MAC KUSICK V. A.
CIRCULATION (N. Y.) 11, 321, 1955

102) MAC KUSICK V. A.
"Heritable disorders of connective tissues"
Ed. 2, St Louis, C. V. MOSBY, 1960

103) MAIER C., RUBLI J. M., SCHAUB F., HEDINGER L. : Cardiale Störungen beim Marfanschen Syndrom
Cardiologia 24, 106, 1954

104) MANECKE H. : Verkalkung des linken vorhofs bei Marfan-Syndrom
Fortschritte auf dem Gebiete der Roentgenstrahlen

105) MAMOU H. & HERAULT P. : maladie de Marfan et maladie de Scheuermann
Sem. Hop. Paris 27, 3071, 1951

106) MARFAN A. B. :
Bull. Soc. Med. 1896

107) MARFAN A. B. : un cas de déformation congénitale des quatre membres plus prononcée aux extrêmités caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement
Bull. & Mem. Soc. Med. Hop. Paris 13, 220, 1896

108) MARVEL R. J. & GENOVESE P. D. : cardiovascular diseases in Marfan's syndrome
Am. Heart J. 42, 814, 1951

109) MARY H. & BABONNEIX L. : un cas de déformation congénitale des quatre membres
Bull. & Mem. Soc. Med. Hop. Paris 19, 67, 1902

110) MIELKE K. L., GROSS J. B. : diverticulitis of the colon in a young man with a Marfan's syndrome associated with carcinoma of the thyroid gland and neurofibromas of the tongue and lips
Gastroenterology 48, 8, 379, 1965

111) MOSES M. F. : aortic aneurysma associated with arachnodactyly
Brit. M. J. 2, 81, 1951

112) NEILSON G. H. & SULLIVAN J. J. : dissecting aneurysm of the aorta associated with Marfan's syndrome
M. J. Australia 1, 925, 1956

113) NEILSON J. D. : the Marfan's syndrome with special reference congenital enlargement of the spinal canal
Brit J. Radiol. 31, 561, 1958

114) NORCROSS J. R. : Arachnodactyly; a report of three cases
J. Bone & Joint Surgery 20, 757, 1938

115) NOVELL H. A., ASCHER L. A., LEV M. : Marfan's syndrome associated with pregnancy
Am. J. Obst. & Gynec. 75, 802, 1958

116) OKKOSTTI M., IKI Y., TAKANNURA M., KONDO M. : Marfan's syndrome and diverticula of the Bladder
Jap. J. U. 53, 573, 1962

117) OLCOTT C. T. : arachnodactyly (Marfan's syndrome) with severe anemia
Am. J. Dis. Child. 60, 660, 1940

118) ORMOND A. W. : the etiology of arachnodactyly
Guy's Hosp. Rep. 80, 68, 1930

119) OSWALD N. & PARKINSON T. : honeycomb. lungs
Quat. J. Med. 18, 1, 1949

120) PARKER A. S. & HARE H. F. : arachnodactyly radiology
Radiology 45, 220, 1945

121) PASAKOFF H. D., MADONICK M. J., PRAYER C :
arachnodactyly in four siblings with pneumoencephalographic observations of two
Am. J. Dis. Child. 67, 201, 1944

122) PAPPAS E. G., MASON D., DENSON C.: Marfan's syndrome : a report of three patients with aneurysm of the aorta
Am. J. Med. 23, 426, 1957

123) PETIT P. BEDOUELLE J.
Appareil locomoteur
III 200 E 10, Encycloped Med. chir.

124) PINO R. H. COOPER E. L. and VAN WIEN S.
Arachnodactyly and stains. Dynaphecus a review
Ann. Int. Med. 10, 1130, 1937

125) PIPER R. K. and IRVINE JONES E.
Arachnodactyly and its associations with congenital heart disease. Report of a case and review of the literature.
Ann. J. Dis. Cluld 31, 832, 1926

126) POYNTON F. J. and MAURICE W. B.
Arachnodactyly with organic Heart Disease
Clin. Soc. London 75, 21, 1923

127) PYGOTE F.
Arachnodactyly (Marfan syndrome) with a report of two cases
Brit. J. Radiol. 28, 26, 1955

128) RADOS Andrew
MARFAN's syndrome (Arachnodactyly complicated with dislocation of thelens)
Arch. Ophth. 27, 477, 1942

129) RADOS A.
1942, Arch. Ophth. Chicago 26, 477

130) RAMBAS A. C. and DENENROL E. J.
Arachnodactyly
J. Pediat. 15, 844, 1939

131) RECH M. J. and LEHMAN W. L.
Marfan's syndrome (Arachnodactyly) with ectopia lentis
Tr. Ann. Acad. Ophth. 58, 212, 1954

132) REEVES J. E. and IRWIN H. R.
Marfan's syndrome. Report of a probable case
California Med. 86, 183, 1957

133) REYNOLDS G.
The Heart in arachnodactyly
Gny. Hosp. resp. 99, 178, 1950

134) ROARK J. W.
The Marfan Syndrome
Arch. Inter. Med. 103, 1959

135) ROCHER Dominique
Thèse 68

136) ROSS L. V.
Arachnodactyly. Review of recent literature and report of case with cleft palate
Ann. J. dis. Child 78, 417, 1949

137) RUBIN E. H.
Diseases of the chest
Philadelphia, Saunders, 1947

138) RYWLIN A.
Medianecrosis idiopathica cytica unter dem Bilde des diffusen Aorten anevrysmas. Bezierhungen zur Marfanschen Syndrome
Frankfurt Ztschr. Path. 63, 187, 1952

139) SALLE V.
Uber einen Fall von angeborener abnormen grosse der Extremitaten mit einen an Akronemegalia erinnerden Symptomenkomplex
Jahrb. Kinderh. 75, 540, 1912

140) SAUTER H.
Aplasie des dilatations pupilae beim Marfanschen symptomen Komplex
Klin Monats bl. Augen 114, 449, 1949

141) SCHILLING V. : Striae distensiae als Hypophysares symptom bei basophilem voderlappen-adenom (cushingschem syndrom) und bei arachnodaktyle (Marfanschem symptomenkomplex) mit hypophysen-tumor
Med. Welt 10, 183, 1936

142) SCHNEIDER W. F. : Arachnodactyly unusual complications following skull injury
J. Red. 27, 585, 1945

143) SCHORR S., BRAUN K., WILDCHMAN J. : congenital aneurysmal dilatation of the ascending aorta associated with arachnodactylia Angiocardiographie studies
Am. Heart. J. 42, 610, 1951

144) SIEGENTHALER W. : die Kardio-vasculären Veranderungen beim Marfan Syndrom (Arachnodaktylia)
Cardiologia 28, 135, 1956

145) SINCLAIR R. J. G. : the Marfan's syndrome
Bull. Rheumat. Dis. 8, 153, 1958

146) SINCLAIR R. J. G. : KITCHIN A. H., TURNER R. W. D. : the Marfan's syndrome
Quart. J. Med. 29, 19, 1960

147) SINHA K. P., & GOLDBERG H. : Marfan's syndrome : a case with complete dissection of the aorta
Am. Heart. J. 36, 890, 1958

148) SJOERDINA A., & DAVIDSON J. D. : increased excretion of hydroxyproline in Marfan's syndrome
Lancet 2, 994, 1958

149) SPICKARD W. : arachnodactyly; description of the clinical caracteristics with report of autopsied case
Stanford M. Bull. 6, 442, 1948

150) STARKE H. : Zur pathogenese des Marfan Syndromes
Arch. Opht. 151, 384, 1951

151) STEINBERG I. & GETTES W. : aneurysmal dilatation of the aortic sinuses in Marfan's syndrome; angiocardiography and cardiac catheterization studies in identical twins.
Circulation 16, 368, 1957

152) STEPHENSON W. V. : anterior megalophtalmos and arachnodactyly
Am; J. Opht. 28, 315, 1954

153) STEWART R. M. : a case of arachnodactyly
Arch. Dis. Childhood 14, 64, 1939

154) STOPER J. C. & STORERY G. : aneurysm of the ascending aorta due to medial degeneration associated with arachnodactyly (Marfan's syndrome)
J. Clin. Path. 6, 299

155) STORK H. : ein Fall von Arachnodaktylie (distrophia mesodermalis congenita) Typus Marfan
Dermatologica 104, 321, 1952

156) STRAYHORN D. & WELLS E. B. : arachnodactylia with aneurysmal dilatation of the aorta
Am. Clin. & Climatol A. 59, 205, 1947

157) THOMAS J, BROTHERS G. B., ANDERSON R. S., CUFF J. R. : Marfan's syndrome. A report of three cases with aneurysm of the aorta
Am. J. Med. 12, 613, 1952

158) THURSFIELD H. : arachnodactyly
St Bartholomew's Hosp. Rep. 53, 35, 1917

159) TOBIN J. R., BAY E. B., HUMPHRIES E. M. : Marfan's syndrome in the adult dissecting aneurysm of the aorta associated with arachnodactyly
Arch. Int. Med. 80, 475, 1947

160) TOLDBERG L. E. & BIRCHALL R. B. : Marfan's syndrome with interventricular septal defect found at autopsy
Ochsner Clin. Rep. 2, 48, 1956

161) TRAISMAN H. S. & JOHNSON F. R. arachnodactyly associated with aneurysm of the aorta
Am. J. Dis. Child. 87, 156, 1954

162) TRAUB E. : epiphyseal necrosis in pithuitary gigantism
Arch. Dis. Child. 14, 203, 1939

163) TROY J. M. : Marfan's syndrome complicated by hemothorax
Indiana M. A. 48, 488, 1955

164) TUCKER H. L. & BOLANDE R. P. : Pulmonary disaeration in Marfan's syndrome
Ann. Rad. 1964

165) TUNG H. L. & LIEBOW A. A. : Marfan's syndrome : observations at necropsy with special references to medianecrosis of the great vessels
Lab. Invest. 1, 382, 1952

166) UYEYAMA H., KONDO B., KAMINS M. : archnodactylia and cardiovascular diseases
Am. Heart. J. 34, 580, 1947

167) VAN BUCHEM F. S. P. : cardiovascular disease in arachnodactyly
Acta Mad. Scandinav. 161, 197, 1958

168) VEJDONSKY V. : Marfan's syndrome
Lek. Listy 1, 539, 1946

169) VESELY D. G., BRAY C. B., BRYANT V. M. : arachnodactyly; a case of report
Alabama J. M. A. 24, 276, 1955

170) VIVA-SALAS E. & SANSON R. E. : sindrome di Marfan, sin cardiopatia congenita y con endocarditis lenta confirma da por la autopsia
Arch. Inst. Cardiol. Mexico 18, 217, 1948

171) WEBER F. P. : familial asthenia ("paralytic") type of thorax with congenital ectopia of lenses, a condition allied to arachnodactylia
Lancet 2, 1472, 1933

172) WEWE H. : "Uber Arachnodaktylia" (dystrophia mesodermalis congenita, typus Marfanus)
Arch. Augenh. 104, 1, 1931

173) WEYERS H. : Zur Kenntnis der Arachnodaktylie und ihrer Beziehungen zu anderen mesodermalen Konstitutionsanomalien
Ztschr. Kinderh. 67, 308, 1949

174) WHITFIELD A. G. W., ARNOTI W. M., STAFFORD J. S. : "myocarditis and aortic hypoplasia in arachnodactylia"
Lancet 1, 1387, 1951

175) WHITTAKER S. R. F. & SHEEHAN J. D. : dissecting aortic aneurysm in Marfan's syndrome
Lancet 2, 791, 1954

176) WILNER H. I. & FINBY N. : skeketal manifestations in the Marfan's syndrome
J. A. M. A. 187, 490, 1964

177) WILSON R. : Marfan's syndrome; description of a family
Am. J. Med. 23, 434, 1957

178) WITKINS M. : arachnodactyly in a Bantu child
South Africa M. J. 32, 45, 1958

179) YOUNG M. L. : arachnodactyly
Arch. Dis. Child. 4, 190, 1929.

VU, le Président de Thèse :

VU et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté Mixte de
Médecine et de Pharmacie
de CAEN